



TITLE:

第30回 京大癌研究会

AUTHOR(S):

CITATION:

第30回 京大癌研究会. 日本外科宝函 1991, 60(3): 219-223

ISSUE DATE:

1991-05-01

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/203786>

RIGHT:

第30回 京 大 癌 研 究 会

日 時：平成 2 年 8 月 31 日（金）午後 3 時 30 分～6 時

場 所：京大会館 101 号 TEL (751)-8311

主 題 I：各領域の新しい癌（化学）療法とその問題点

II：自由

特 別 講 演：「アルキル化剤による DNA 損傷の修復とその発癌・制癌における意義」

放生研 池永満生

世話人代表：小児科 久保田優

1) 舌癌の臨床病理学的検討 一切除標本と術前臨床所見との比較—

京都大学医学部 口腔外科学教室

○瀬上 夏樹, 横江 義彦
西田 光男, 兵 行忠
飯塚 忠彦

舌は、構音、咀嚼、嚥下、味覚などの機能的に極めて重要な役割を担うため、舌癌の切除手術にあたっては、術後機能障害を考慮した完全切除を目標とすべきである。今回われわれは、適切な safety margin を明かにするために、10～15 mm の safety margin で切除手術を行った舌扁平上皮癌 24 例について、半連続全割切片による切除標本の組織学的検討を施行した。症例は、男性 14 例、女性 10 例、平均年齢は 58.2 歳、全例が片側舌縁部原発で、T₁ が 4 例、T₂ 12 例、T₃ 4 例、T₄ 3 例で、うち 4 例が二次症例であった。この結果、24 例中の二次症例の 2 例が断端陽性であった。また、各切除断端における腫瘍辺縁部よりの平均最近距離は、下方 (7.0 mm)、内方 (7.1 mm)、後方 (12.9 mm)、前方 (14.2 mm) の順で短かった。一方、術前の理学所見と CT 所見による腫瘍域と切除標本における組織学的腫瘍域の間には相違がみられた。

以上の結果から、舌扁平上皮癌に対しては、より適確な腫瘍域把握のための術前評価法と、これに基づく適切な safety margin の設定が必要と考えられた。

2) 表在性膀胱腫瘍に対する BCG 膀胱 内注入療法

京都大学医学部 泌尿器科

○橋村 孝幸, 寛 善行
堀井 泰樹, 竹内 秀雄
吉田 修

過去、様々な免疫療法が種々の癌に対して施行されてきたが膀胱腫瘍に対する BCG 療法のように有効性が高く Prospective study でも抗癌剤に比較して、有意に高く奏功性を確認し得たものは、初めてであるといえる。我々も表在性膀胱腫瘍患者に BCG 注入療法を施行したので報告する。

（対象、方法）表在性膀胱腫瘍 29 例（男：25 女：4）で内訳は膀胱上皮内癌 16 例、乳頭状膀胱腫瘍 13 例であった。BCG 東京株 80 mg を 40 ml の生食に溶かし膀胱内に注入して 2 時間保持させる。週 1 回、6 週間行う。

（結果）治療終了後の 6 ヶ月後、12 ヶ月後の膀胱上皮内癌の非再発率は各々 55.6%、50% であった。乳頭状膀胱腫瘍のそれは、各々 36%、0% であった。前治療の有無による 12 ヶ月後の非再発率の違いは前治療（+）33%、前治療（-）71% と有意に前治療（-）群で高かった。

（結語）BCG 注入療法は膀胱上皮内癌の再発予防に有効であるが前治療を受けている乳頭状膀胱腫瘍の場合には効果が低いこともあり注意が必要である。

3) 急性リンパ性白血病に対する MTX 大量療法 —MTX 髄注に伴う MRI T₂ 強調画像上の高信号域について (白質脳症との関連において) —

京都大学医学部 小児科
○秋山 祐一, 笠井 康史
久保田 優, 三河 春樹
京都大学医学部 放射線科
安里 令人

小児 ALL/NHL の予後の改善に従い CNS 白血病の予防治療に使用されていた頭部放射線照射により長期的に知的能力の低下することが報告されるようになった。放射線治療に代わり十分な予防効果を得るために髄注と MTX 大量療法の回数を増やす傾向にある。MTX の予防治療の副作用の重大なものとして白質脳症があるため放射線科と小児科で共同で MRI で脳を観察する prospective study を開始した。ほぼ16週間に髄注8回と MTX 大量療法が3～4回施行された患者群より T₂ 強調画像において脳室周囲の白質に高信号域を明瞭に認めた。髄注を中止して観察するとほぼ10週間で異常は消退傾向を示し一過性に生じた脱髄が回復することが示唆された。臨床症状は認めず髄液検査にも異常がなく CT にも異常はなく MRI によってのみ異常が確認された。髄注と MTX 大量療法の回数の少ない症例では見られないことからこれらの変化は白質脳症の前駆病変でありかつ可逆的な変化であることが考えられた。髄注回数の多くなる B-ALL 等のハイリスク ALL では MRI は必須である。

4) 進行胃癌に対する CDDP, EPIR, 5-FU 療法について

京都大学医学部 第一外科
○曾 振球, 仁尾 義則
白石 隆祐, 坪野 充彦
森本 秀樹, 河端 一也
正井 良和, 戸部 隆吉

〔目的〕胃癌は、消化器癌の中でも、化学療法に対し、比較的良好に反応する癌であるが、近年、胃癌の化

学療法に CDDP, VP-16, EPIR 等が導入され、各種の新しい併用療法が検討されている。今回、マウス移植ヒト胃癌株に対するこれら新制癌剤の効果を MMC, ADR, 5-FU と比較すると共に、新たな併用療法について検討した。

〔方法〕ヌードマウス背部皮下に、ヒト分化型腺癌の胃癌株 GC-YN を移植し、腫瘍が 100-300 mm³ になった時点で、臨床投与量の4倍量の薬剤を週一回静注した。腫瘍の体積 (V) は、回転楕円体の近似式： $V=L \times S^2/2$ [L: 長径; S: 短径] で求め、各薬剤及び regimes の効果を腫瘍増殖抑制率 (%) = $(1 - T/C) \times 100$, [T = 治療群の増殖率 = V_n/V_0 , C = 非治療群の増殖率 = V'_n/V'_0] で検討した。副作用は、体重の変化及び死亡率で評価した。

〔結果〕単剤の場合、副作用は殆ど認められず、CDDP, MMC, 5-FU, EPIR が有効であった。併用療法は副作用軽減の為、各制癌剤2回投与としたが、5-FU を含む2剤併用療法は、いずれも単剤より抑制率が高く、特に、5-FU + CDDP (FP), 5-FU + MMC (FM) の組合せが有効であり、しかも、副作用は軽度であった。3剤併用療法は、従来汎用されてきた FAM を除き、FP を含むいずれの組合せも高い効果を示したが、副作用も強く、総合的に判断すると 5-FU + CDDP + EPIR (FPEIR) の組合せが最も有効であると考えられた。

〔考察及び結論〕今回の実験で、臨床応用に最も適していると考えられた FPEIR 療法の臨床応用を第一外科で行い、5例で投与した結果、3例が PR であった。現在、本併用療法を、FP 療法と比較する phase II study を第一外科及び関連20施設で行っており、中間報告によると、有効率は FPEIR で50%、FP で20%であり、本 regimen の有効性が示唆されている。

5) 肺小細胞癌と化学療法

京都大学胸部研 胸部外科
○福頼 達郎, 和田 洋巳
人見 滋樹

我々の施設では、肺小細胞癌の治療に際しては、最初に化学療法を行い、有効で治癒切除を行える症例に手術を行っている。この治療につき、その概略、成績等について報告する。

当科に於ける肺小細胞癌症例は、96例あり、41例が

手術対象となった。手術例に於ける5生率は42%で、MSTは29.7カ月であった。術前に化学療法を行ったいわゆるネオアジュバント群では、5生率61.9%、MST>60 M、手術後、化学療法を行った群では5生率22.2%、MST 25 Mとネオアジュバント群の方がよかった。特に、化学療法が有効（PR以上）で治癒切除を行えた症例に長期生存がみられた。化学療法は、CDDP, VP-16あるいは、CAVを行うことが多い。化学療法時にG-CSFを併用することにより、白血球減少期間を短縮することができた。

6) 自己腫瘍細胞傷害活性とその機構

放射線生物研究センター 晩発効果
研究部門

○井上 直也, 木原 武士
岡本 紀彦, 狩谷 佳宣
杉江 勝治, 内田 温士

ヒトがん患者の血液リンパ球は約50%の症例で自己の分離直後の腫瘍細胞を傷害し、この自己腫瘍細胞傷害活性は患者の術後の無再発期間および生存期間ときわめて強い相関を示す。Tリンパ球は約1/3の症例で自己腫瘍細胞を傷害したが、同種の新鮮腫瘍細胞に対しては細胞傷害活性を示さなかった。同一患者から分離直後の腫瘍細胞をMHCクラスI抗原表現の有無により分画し標的として用いたところ、活性陽性例の約70%でT細胞はMHC陽性自己腫瘍細胞のみを殺したが、MHC陰性自己腫瘍細胞を選択的に傷害する例も見られた。腫瘍細胞をインターフェロンと腫瘍壊死因子(TNF)で処理しMHCクラスI抗原を誘導すると、T細胞に対する感受性が誘導または増強し、抗MHC抗体処理でその発現を阻止すると感受性が低下、消失する例が50-70%あったが、他の例では逆の現象が観察された。T細胞の抗T細胞レセプター(TCR) α/β 抗体あるいは抗CD₃抗体処理は自己腫瘍細胞傷害活性を70%の例では阻止したが、残りの例ではこれらの抗体処理はT細胞による自己腫瘍の溶解を阻止し得なかった。以上、T細胞による自己腫瘍細胞傷害にはT細胞のTCR/CD₃複合体と腫瘍細胞のMHCクラスI抗原の相互作用が関与していることを立証した。しかしながら、これらの抗原や複合体とは独立にT細胞は自己腫瘍細胞を特異的に傷害しうるシステムが存在することも判明した。

7) ヒト単球由来マクロファージの白血病細胞傷害作用

京都大学医学部 第一内科

○原川 奈梨, 高橋 淳
中坊 幸晴, 高野 邦子
森口 寿徳, 垣田 時雄
西村 利朗, 山本 孝吉
大熊 稔

京都大学 医療短大

笹田 昌孝

〔目的〕ヒトMΦが悪性腫瘍に対するimmunotherapyあるいはimmunochemotherapyに利用できる可能性を追及する目的で白血病細胞に対する傷害機序を検討した。

〔方法〕既報のごとくMΦを準備した。

¹¹¹InでラベルしたYKM2を対象にMΦの傷害活性を¹¹¹In遊離法により測定した。モノクローナル抗体(IL-2 α , IL-2 β , TNF, LeuCAM)をFACS解析、傷害抑制作用の検討に用いた。

〔結論〕ヒトMΦは未処理の場合YKM2に対して殆ど細胞傷害作用を示さなかったが、IL-2で活性化したMΦは有意に傷害作用を示し、これはIFN- γ で活性化したMΦより、明らか高値であった。IL-2はMΦのIL-2R α 鎖の発現を増強したが、 β 鎖については、有意な発現をみなかった。一方、抗IL-2R α はMΦの傷害作用を抑制せず、抗IL-2R β は、約50%抑制し、抗IL-2Rの発現と細胞傷害機能の発現には一義的な関連は認められなかった。

抗TNF抗体は部分的ながら細胞傷害作用を抑制した。

MΦのYKM2の結合に関する検討では、MΦをIL-2、及びIFN- γ で活性化した場合controlに比しYKM2と高い結合能を示した。MΦの傷害作用における細胞間結合分子の関与を検討したところ抗LeuCAM抗体、特に抗CD11aによる抑制効果が大きかった。

細胞傷害機構でのarginineの役割を検討した。Arginaseは用量依存性にMΦの傷害活性を低下させたことからarginineあるいはその代謝産物の関与する可能性が示唆された。以上、ヒトマクロファージの細胞傷害機構について我々の成績を報告した。

8) S-Adenosyl-L-Methionine (SAmE) による肝癌細胞株の増殖抑制

京都大学 第2内科

○国立 裕之, 福田 善弘
西田直生志, 平井 素子
雨森 正洋, 藤本 栄司
露岡 清隆, 古川 元庸
井村 裕夫

ヒト肝細胞癌症例に於いて c-myc 遺伝子のメチル化の変化を検討し c-myc の 5' 上流, exon 3 に於いて肝癌特異的にメチル化の低下が見られること, また肝硬変, 慢性肝炎に於いても既に exon 2 で低メチル化がおきているを報告してきた。今回メチル化の donor である S-Adenosyl-L-Methionine (SAmE) を培養肝癌細胞株に添加することによる影響, ノードマウス移植肝腫瘍に対する SAmE 投与の影響を検討した。

1) PLC/PRF/5(Alexander cell) に SAmE を 35 μ g/ml, 70 μ g/ml, 140 μ g/ml 各濃度で添加し, 濃度依存性に細胞増殖抑制効果が見られた。また c-myc exon 3 でメチル化の増加が確認された。2) ノードマウス皮下に Alexander cell 2×10^7 個接種し SAmE を 300 mg/kg 週3回腹腔内投与し経時的に腫瘍のサイズを計測し, ノードマウス移植肝癌の増殖抑制効果のあることが確認された。また縮小のみられた腫瘍組織内に浸潤しているリンパ球の性格については現在検討中である。

9) 肝癌の発生, 進展に関与する癌抑制遺伝子

京都大学 放生研センター

○石崎 寛治, 池永 満生
京都大学医学部 第二外科
磯和 剛平, 本田 和男
小澤 和恵

肝癌の発生, 進展において癌抑制遺伝子の機能の消失が関与しているか否かについて明らかにするため21例の肝癌組織におけるヘテロ接合性の消失について調べた。1番, 2番, 3番, 4番, 6番, 11番, 13番, 16番, 17番染色体上の多型性 DNA (RFLP) マーカーを用いて腫瘍組織および隣接正常組織の DNA を解析した結果, 1番, 2番, 3番, 6番, 11番, 染色体で

はヘテロ接合性の消失はほとんど見られなかった。これに対し, 4番, 13番, 16番, 17番染色体では40-66%の腫瘍においてヘテロ接合性の消失が観察され, これらの染色体のヘテロ接合性の消失は肝癌に特異的であると考えられ, 4番, 13番, 16番, 17番染色体上に肝癌の発生, 進展に重要な癌抑制剤遺伝子の存在する可能性がある。一方, 各々の腫瘍の予後とヘテロ接合性の消失の程度について検討したが, 有意な相関は見られなかった。今後はより多くの多型性マーカーを用いて各染色体の消失の部位を特定するとともにどのような癌抑制遺伝子が関与しているか明らかにした。

10) 特別講演

アルキル化剤による DNA 損傷の修復とその発癌・制癌における意義

京都大学 放射線生物研究センター

○池永 満生

強力な発癌剤であるメチルニトロソウレア (MNU) などのアルキル化剤は, DNA の主としてプリン塩基と反応して種々のアルキル化塩基を作る。以降, アルキル基の代表としてメチル基を取り上げるが, エチル基などでも本質的には同じであることを予めお断りしておく。さて, 種々のメチル化塩基の中でも, グアニン (G) の6位の酸素原子がメチル化された O^6 -メチルグアニン (O^6 -MeG) が, 細胞を殺したり突然変異を誘発する原因であることが分かっている。

一方, このように有害な DNA 損傷に対する防御機構として, ヒトを含めて多くの生物種は, O^6 -MeG を修復する酵素, すなわち O^6 -メチルグアニン-DNA メチル転移酵素 (MGMT) を持っている。この酵素は, 大腸菌の場合についてよく調べられており, DNA 中の O^6 -MeG からメチル基を取り去って自身のシステイン残基に結合させることで O^6 -MeG を修復する。面白いことに, この酵素は一度メチル基を受容すると失活してしまうので, 自殺酵素とも呼ばれている。

培養ヒト正常細胞や正常組織は, 調べられた多くの例 (数百例) の全てにおいて MGMT 活性を持っていた。しかし, 培養ヒト癌細胞株の中には, 約20%という高い頻度で MGMT 活性を持たない株が見つかり, これらの修復酵素を持たないものを Mer⁻細胞, 酵素活性を持つものを Mer⁺細胞という。Mer⁻細胞

は Mer⁺ 細胞に比べて、アルキル化剤の殺細胞作用に著しく高い感受性を示す。また、アルキル化剤による突然変異の誘発についても、Mer⁻ 細胞は著しく高感受性である。では、O⁶-MeG はなぜ突然変異の原因となるのか。それは、O⁶-MeG が本来の相手であるシトシン (C) と対合できなくて、誤ってチミン (T) と対合するからである。O⁶-MeG を含む DNA が2回複製すると、出来た4個の孫 DNA の一つは、本来の GC 塩基対が AT 塩基対に変わってしまう。このことが突然変異の原因である。この突然変異が癌化の原因でもあることの一つの証拠として MNU で誘発したラット乳癌の系で癌遺伝子 H-ras の活性化を調べた Barbacid らの報告によれば、48例の全てにおいて12番目のコドンが本来の GGA から GAA に変化していた。これは、O⁶-MeG が生成されたことによって、GC から AT への突然変異が生じたことで説明できる。

さて、ヒト癌細胞株だけに特異的に修復酵素を欠損

している Mer⁻ 細胞が見出されること、Mer⁻ 細胞はアルキル化剤に高感受性であること、はすでに述べた。In vitro でのこれらの知見を利用して、Mer⁻ 腫瘍をアルキル化剤で選択的に治療できる可能性が考えられる。このためのモデル実験系として、ヌードマウスに Mer⁺ と Mer⁻ のヒト癌細胞を移植して、アルキル化制癌剤 ACNU の腹腔内投与によって移植腫瘍の治療を試みた。結果は、宿主マウスにほとんど影響を及ぼさない低濃度の ACNU 投与によっても、14例の全ての Mer⁻ 腫瘍を完全に治癒させることができた。今後に残された問題は、ヒトの Mer⁻ 型の腫瘍をいかなる方法で早期発見するかということである。

最近、ヒトの MGMT 遺伝子は、九州大学の関口らをはじめとして、世界の3研究室でクローニングされた。このことから、ヒトの MGMT に対する抗体の作製も可能となったので、ヒトの Mer⁻ 腫瘍を抗体で検出できる日もそう遠くはないと思われる。